

**PENGARUH GUGUS HIDROKSI DAN METOKSI PADA 4-
HIDROKSI-3-METOKSIBENZALDEHIDA TERHADAP SINTESIS
N^o-(4-HIDROKSI-3-METOKSIBENZILIDEN)
ISONICOTINOHIDRAZIDA DENGAN METODE IRADIASI
GELOMBANG MIKRO**



**LAILATUN NI'MAH
2443013259**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2017**

**PENGARUH GUGUS HIDROKSI DAN METOKSI PADA 4-
HIDROKSI-3-METOKSIBENZALDEHIDA TERHADAP SINTESIS
N'-(4-HIDROKSI-3-METOKSIBENZILIDEN)
ISONICOTINOHIDRAZIDA DENGAN METODE IRADIASI
GELOMBANG MIKRO**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Studi Strata I
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :
LAILATUN NI'MAH
2443013259

Telah disetujui pada tanggal 16 Januari 2017 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,




Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi, Apt.
NIK. 241.02.0542

Pembimbing II,



Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt.
NIK. 241.LB.0067

Mengetahui,
Ketua Penguji



(Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt.)
NIK. 241.06.0588

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Gugus Hidroksi dan Metoksi pada 4-Hidroksi-3-Metoksibenzaldehida terhadap Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dengan Metode Iradiasi Gelombang Mikro** untuk publikasi atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya

Surabaya, 16 Januari 2017



Lailatun Ni'mah

2443013259

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah bebar-benar merupakan karya hasil saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 16 Januari 2017



Lailatun Ni'mah

2443013259

ABSTRAK

PENGARUH GUGUS HIDROKSI DAN METOKSI PADA 4-HIDROKSI-3-METOKSIBENZALDEHIDA TERHADAP SINTESIS N'-(4-HIDROKSI-3-METOKSIBENZILIDEN)ISONICOTINOHIDRAZIDA DENGAN METODE IRADIASI GELOMBANG MIKRO

**Lailatun Ni'mah
2443013259**

Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis senyawa turunan isoniazid dengan bantuan iradiasi gelombang mikro serta mengetahui pengaruh gugus hidroksi dan metoksi pada 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida terhadap sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida melalui perbandingan rendemen hasil sintesis dengan N'-benzilidenisonicotinohidrazida. Uji kemurnian senyawa hasil sintesis ditentukan dengan titik leleh dan kromatografi lapis tipis. Struktur kimia dari hasil sintesis dielusidasi dengan spektroskopi UV, IR, dan ¹H-NMR. Didapatkan rendemen hasil sintesis dari N'-benzilidenisonicotinohidrazida sebesar 87% dan N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida sebesar 91%. Dapat disimpulkan bahwa gugus hidroksi dan metoksi pada 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida meningkatkan kereaktifan reaksi adisi nukelofilik dari sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida.

Kata kunci : 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida, N'-benzilidenisonicotinohidrazida, N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida, isoniazid, iradiasi gelombang mikro.

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF HYDROXY AND METHOXY GROUPS AT 4-HYDROXY-3-METHOXYBENZALDEHYDE ON THE SYNTHESIS OF N'-(4-HYDROXY-3-METHOXYBENZYLIDENE) ISONICOTINOHYDRAZIDE BY MICROWAVE IRRADIATION METHOD

Lailatun Ni'mah
2443013259

The aim of this research is to synthesize isoniazide derivatives by microwave irradiation assistance and to determine the influence of the hydroxy and methoxy groups at 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde on the synthesis of N'-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide through the yields of synthesis comparisons with N'-benzylideneisonicotinohydrazide. Purity test of the synthesized compounds were determined by melting point and thin layer chromatography. The chemical structure of the compounds were elucidated by UV, IR, and ¹H-NMR spectroscopy. The yield obtained of N'-benzylideneisonicotinohydrazide synthesized was 87% and N'-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide was 91%. Concluded that hydroxy and methoxy groups at 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde increase reactivity in nucleophilic addition reaction of N'-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide synthesis.

Keywords : 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, N'-benzylideneisonicotinohydrazide, N'-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide, isoniazide, microwave irradiation.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia, sehingga skripsi dengan judul : **Pengaruh Gugus Hidroksi dan Metoksi Pada 4-Hidroksi-3-Metoksibenzaldehida terhadap Sintesis N'-(4-Hidroksi-3-Metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dengan Metode Iradiasi Gelombang Mikro** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini, kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan kekuatan dan kejernihan pikiran yang luar biasa kepada penulis sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
2. Prof. Dr. J.S Ami Soewandi., Apt selaku pembimbing I dan Prof. Dr. Tutuk Budiati, M.S., Apt selaku pembimbing II yang telah mengajarkan banyak hal, memberikan pengarahan, bimbingan, saran, masukan dan senantiasa meluangkan waktu, tenaga, pikiran, kesabaran sehingga penyusunan naskah skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Tim penguji, Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt. dan Caterine Charoline, S.Si., M.Si., Apt yang telah memberikan saran dan masukan dalam perbaikan penyusunan naskah skripsi ini.
4. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., Apt selaku Rektor, dan Martha Ervina, M.Si., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.

5. Sumi Wijaya. S,Si., Ph.D., Apt selaku Ketua Prodi S1 yang sekaligus sebagai Penasehat Akademik yang selalu memberikan dorongan, nasihat dan semangat kepada penulis selama menuntut ilmu di jenjang Strata-1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Seluruh staf laboratorium, khususnya Pak Heri selaku staf laboran di Laboratorium Kimia Organik, Mas Dwi selaku staf laboran di Laboratorium Penelitian dan Mbak Tyas selaku staf laboran di Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah memberikan bantuan selama proses pengerjaan skripsi ini.
7. Ayah Achmad dan Ibu Kustiyah selaku orang tua yang sangat penulis kasihi dan sayangi yang tidak pernah lelah memberi dukungan baik moril maupun materil serta dorongan dan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Teman-teman satu kelompok “Trio INH” (Putu Krisnayanti dan Nathalia Annatasia) yang telah bekerja keras dan berjuang bersama dalam menyelesaikan skripsi dengan baik.
9. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Penelitian Ester Novella, Anna Amelia, Angelina Ajeng, Stevany Leli, Ellisa Widjanarko, Nur Fadilah, Anastasia Hendrika dan teman-teman lainnya Yetik Oktavia, Nufika Aprilia, Ni Made Uthari, Dwi Rahma, Sondha Tabita serta Vini Siane Tanaem.
10. Teman-teman angkatan 2013 dan semua pihak yang telah memberikan bantuan yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 16 Januari 2017

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|----------|
| Abstrak | i |
| Abstract..... | ii |
| Kata Pengantar..... | iii |
| Daftar Isi | vi |
| Daftar Tabel..... | x |
| Daftar Gambar | xi |
| Daftar Lampiran | xiii |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah..... | 5 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 6 |
| 1.4 Hipotesa Penelitian | 6 |
| 1.5 Manfaat Penelitian | 7 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 8 |
| 2.1 Tinjauan tentang Tuberkulosis | 8 |
| 2.2 Tinjauan Obat Anti Tuberkulosis | 10 |
| 2.2.1 Isoniazid | 11 |
| 2.2.2 Rifampisin | 11 |
| 2.2.3 Pirazinamid..... | 12 |
| 2.2.4 Etambutol | 13 |
| 2.2.5 Streptomisin | 13 |
| 2.3 Tinjauan Hubungan Struktur dan Aktivitas Turunan Isoniazid | 14 |
| 2.4 Tinjauan tentang Mekanisme Reaksi | 15 |
| 2.4.1 Adisi Nukleofilik pada Pembentukan Imina..... | 15 |

| | Halaman |
|---|-----------|
| 2.4.2 Pengaruh Gugus Hidroksi dan Metoksi ($-\text{OH}$ dan $-\text{OCH}_3$)..... | 17 |
| 2.5 Tinjauan tentang Metode Sintesis Turunan Isoniazid | 18 |
| 2.5.1 Metode Konvensional..... | 18 |
| 2.6 Tinjauan tentang Iradiasi Gelombang Mikro dalam Kimia Organik | 19 |
| 2.6.1 Prinsip Dasar Mekanisme Reaksi dengan Metode Gelombang Mikro | 20 |
| 2.6.2 Pengaruh Radiasi Gelombang Mikro terhadap Laju Reaksi | 22 |
| 2.7 Tinjauan Tentang Bahan Sintesis | 22 |
| 2.7.1 Isoniazid | 22 |
| 2.7.2 Benzaldehida | 23 |
| 2.7.3 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida | 24 |
| 2.7.4 Asam Asetat Glasial | 25 |
| 2.8 Tinjauan tentang Senyawa Hasil Sintesis | 25 |
| 2.8.1 Senyawa N' -benzilidenisonicotinohidrazida | 25 |
| 2.8.2 Senyawa N' -(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 26 |
| 2.9 Tinjauan tentang Rekristalisasi | 27 |
| 2.10 Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis .. | 28 |
| 2.10.1 Pengujian Titik Leleh | 28 |
| 2.10.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis | 28 |
| 2.11 Tinjauan tentang Uji Identifikasi Struktur | 30 |
| 2.11.1 Uji Spektrofotometri Ultraviolet | 30 |
| 2.11.2 Uji Spektroskopi Inframerah | 32 |
| 2.11.3 Uji Spektroskopi Resonansi Magnet Inti (RMI)..... | 35 |
| BAB 3 METODE PENELITIAN..... | 37 |

| | Halaman |
|---|-----------|
| 3.1. Jenis Penelitian | 37 |
| 3.2. Bahan dan Alat Penelitian | 37 |
| 3.2.1. Bahan Penelitian..... | 37 |
| 3.2.2. Alat Penelitian | 37 |
| 3.3. Rancangan Penelitian..... | 38 |
| 3.4. Tahapan Penelitian | 38 |
| 3.5. Metode Penelitian | 39 |
| 3.5.1. Penentuan Kondisi Optimum Sintesis N ⁷ -benzilidenisonicotinohidrazida..... | 39 |
| 3.5.2. Sintesis N ⁷ -benzilidenisonicotinohidrazida | 40 |
| 3.5.3. Sintesis N ⁷ -(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 41 |
| 3.6. Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis | 41 |
| 3.6.1. Uji Organoleptis | 41 |
| 3.6.2. Uji Penentuan Titik Leleh | 41 |
| 3.6.3. Uji Kromatografi Lapis Tipis | 42 |
| 3.7. Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis | 42 |
| 3.7.1. Identifikasi Struktur dengan Spektrofotometer Ultraviolet..... | 42 |
| 3.7.2. Identifikasi Struktur dengan Spektrofotometer Infra Merah..... | 42 |
| 3.7.3. Identifikasi Struktur dengan Spektrometri RMI- ¹ H. | 43 |
| 3.8. Analisis Data..... | 43 |
| BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 44 |
| 4.1. Penentuan Kondisi Optimum Sintesis N ⁷ -benzilidenisonicotinohidrazida..... | 44 |
| 4.2. Sintesis N ⁷ -benzilidenisonicotinohidrazida | 45 |

| | Halaman |
|--|-----------|
| 4.2.1. Hasil Sintesis Senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 46 |
| 4.2.2. Persentase Hasil Sintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 46 |
| 4.2.3. Hasil Uji Kemurnian Senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 47 |
| 4.2.4. Identifikasi Struktur N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 48 |
| 4.3. Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 52 |
| 4.3.1. Hasil Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 53 |
| 4.3.2. Persentase Hasil Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) isonicotinohidrazida | 53 |
| 4.3.3. Hasil Uji Kemurnian N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) isonicotinohidrazida | 54 |
| 4.3.4. Identifikasi Struktur N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 56 |
| 4.4. Pengaruh Gugus Hidroksi dan Metoksi Pada 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida terhadap Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 61 |
| BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN | 63 |
| 5.1. Kesimpulan..... | 63 |
| 5.2. Saran | 63 |
| DAFTAR PUSTAKA | 64 |
| LAMPIRAN | 68 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 4.1 Data Persen <i>Recovery</i> Rekristalisasi Senyawa N'-benziliden isonicotinohidrazida | 45 |
| Tabel 4.2 Data Persentase Hasil Sintesis Senyawa N'-benziliden isonicotinohidrazida | 47 |
| Tabel 4.3 Data Hasil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa N'-benziliden isonicotinohidrazida | 48 |
| Tabel 4.4 Data Hasil Pengujian Titik Leleh Senyawa N'-benziliden isonicotinohidrazida | 48 |
| Tabel 4.5 Profil Serapan Sinar Ultraviolet Senyawa Isoniazid dan N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 49 |
| Tabel 4.6 Serapan Inframerah Senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 50 |
| Tabel 4.7 Serapan RMI- ¹ H N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 52 |
| Tabel 4.8 Persentase Hasil Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida..... | 54 |
| Tabel 4.9 Data Perhitungan Rf Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksi benziliden)isonicotinohidrazida..... | 55 |
| Tabel 4.10 Data Hasil Uji Titik Leleh Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida..... | 56 |
| Tabel 4.11 Serapan Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)isonicotinohidrazida pada Sinar UV..... | 57 |
| Tabel 4.12 Serapan Inframerah Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida..... | 58 |
| Tabel 4.13 Data Serapan RMI- ¹ H N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) isonicotinohidrazida..... | 59 |
| Tabel 4.14 Rendemen Hasil Sintesis..... | 62 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 1.1 Tahap Sintesis Turunan Isoniazid | 4 |
| Gambar 2.1 Struktur Isoniazid | 11 |
| Gambar 2.2 Struktur Rifampisin | 12 |
| Gambar 2.3 Struktur Pirazinamid..... | 12 |
| Gambar 2.4 Struktur Etambutol | 13 |
| Gambar 2.5 Struktur Streptomisin | 13 |
| Gambar 2.6 Struktur yang Dibutuhkan untuk Aktivitas Antimikobakteri dan Antimikroba dari Derivat Isoniazid | 15 |
| Gambar 2.7 Mekanisme Reaksi Adisi Nukleofilik dengan Nukleofil Bermuatan Negatif | 16 |
| Gambar 2.8 Mekanisme Reaksi Adisi Nukleofilik dengan Nukleofil Bermuatan Netral | 16 |
| Gambar 2.9 Mekanisme Reaksi Adisi Nukleofilik dengan Amina Primer dan Amina Sekunder..... | 17 |
| Gambar 2.10 Mekanisme Reaksi Pembentukan Imina..... | 17 |
| Gambar 2.11 Skema Reaksi Turunan Isoniazid dengan Metode Konvensional..... | 18 |
| Gambar 2.12 Skema Reaksi Turunan Isoniazid dengan Metode Konvensional..... | 19 |
| Gambar 2.13 Pergerakan Molekul Dipolar Teradiasi Gelombang Mikro | 21 |
| Gambar 2.14 Pergerakan Partikel Bermuatan dalam Suatu Larutan Mengikuti Medan Listrik | 21 |
| Gambar 2.15 Struktur Isoniazid | 22 |
| Gambar 2.16 Rumus Struktur Benzaldehida | 23 |
| Gambar 2.17 Rumus Struktur 4-Hidroksi-3-Metoksi-benzaldehida..... | 24 |

| | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 2.18 Rumus Struktur Asam Asetat Glasial | 25 |
| Gambar 2.19 Struktur Molekul N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 26 |
| Gambar 2.20 Struktur Molekul N'-(4-hidroksi-3-metoksi-benziliden) isonicotinohidrazida | 26 |
| Gambar 4.1 Kromatogram KLT Penentuan Kondisi Optimum Sintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 45 |
| Gambar 4.2 Kristal Hasil Sintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 46 |
| Gambar 4.3 Hasil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa N'-benziliden isonicotinohidrazida | 47 |
| Gambar 4.4 Profil Spektrum UV Senyawa Isoniazid (i) dan N'-benzilidenisonicotinohidrazida (ii) | 49 |
| Gambar 4.5 Spektrum Inframerah Senyawa N'-benziliden isonicotinohidrazida | 51 |
| Gambar 4.6 Spektrum RMI- ¹ H Senyawa N'-benziliden-isonicotinohidrazida dalam Pelarut DMSO-D ₆ | 52 |
| Gambar 4.7 Kristal Hasil Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) isonicotinohidrazida | 53 |
| Gambar 4.8 Hasil Kromatografi Lapis Tipis 3 Replikasi Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-isonicotinohidrazida | 55 |
| Gambar 4.9 Spektrum UV Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksi benziliden)isonicotinohidrazida | 57 |
| Gambar 4.10 Profil Spektrum Inframerah Senyawa N'-(4-hidroksi-3 metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 58 |
| Gambar 4.11 Spektrum RMI- ¹ H N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 60 |
| Gambar 4.12 Mekanisme Reaksi Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksi benziliden)isonicotinohidrazida | 62 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|---------|
| Lampiran A Skema Sintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida dan N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 68 |
| Lampiran B Perhitungan Berat Teoritis Sintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 69 |
| Lampiran C Perhitungan Berat Teoritis Sintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida..... | 70 |
| Lampiran D Spektrum RMI – ^1H Teoritis Senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida..... | 71 |
| Lampiran E Spektrum RMI – ^1H Teoritis Senyawa N'-(4-hidroksi -3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 73 |
| Lampiran F Perbesaran Hasil Spektrometri Resonansi Magnet Inti Hidrogen (RMI- ^1H) N'-benzilidenisonicotinohidrazida | 75 |
| Lampiran G Perbesaran Hasil Spektrometri Resonansi Magnet Inti Hidrogen (RMI- ^1H) N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida | 76 |
| Lampiran H Spektrum Inframerah Isoniazid | 77 |